

**Vasopressinase und ihre Aktivität
im Körper kranker Menschen**

Gholamreza Ahrabian

—

1964

AUS DER KLINISCH-CHEMISCHEN ABTEILUNG DER
CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. Dr. E. Werle

Vasopressinase und ihre Aktivität im Körper kranker Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gholamreza Ahrabian
aus Tabriz (Iran)

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. E. WERLE
Dekan: Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.1961



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	5
B. Hypophysenhinterlappenhormone	5
C. Der Hypophysenhinterlappen und seine Beziehung zum Zwischenhirn	6
D. Die Wechselbeziehung von Hypophysenhinterlappen-Zwi- schenhirnsystem und Nebennierenrinde	8
E. Über die Inaktivierung des Vasopressins im Organismus	9
F. Aus der Pathologie des Hypophysenhinterlappen-Zwischen- hirnsystem	10
G. Physiologie und Pathologie des Abbaus von Adiuretin im Organismus	11
H. Eigene Versuche zur Inaktivierung von Vasopressin	11
I. Ergebnisse	13
K. Zusammenfassung	17
Literatur	18

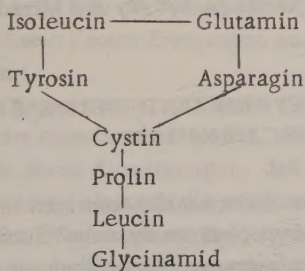
A. EINLEITUNG

Die Arbeit beschäftigt sich in ihrem experimentellen Teil ausschließlich mit dem Abbau des Vasopressins im Blut des erkrankten Menschen. Trotzdem sei in großen Zügen kurz auf die Zusammenhänge im neuroendokrinen System und auf den neuesten Stand der Erkenntnisse auf diesem Gebiet eingegangen.

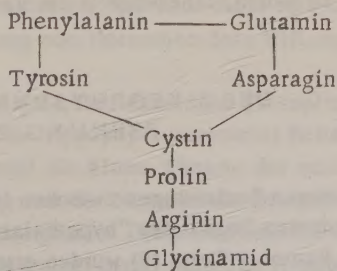
B. DIE HYPOPHYSENHINTERLAPPENHORMONE

1894 gelang es Oliver und Schäfer in Extrakten aus Hypophysenhinterlappen (HHL) eine blutdrucksteigernde Substanz nachzuweisen, die als Vasopressin bezeichnet wurde. Erst später fand man in HHL-Extrakten ein antidiuretisch wirksames Hormon, das zunächst als Adiuretin in die Literatur einging. Nach den Forschungsarbeiten du Vigneauds u. a. (1,2,3) sind jedoch Adiuretin und Vasopressin identische Hormone, weshalb in der neueren Literatur nur noch von zwei HHL-Hormone die Rede ist, dem Vasopressin-Adiuretin und dem Oxytocin.

Bei beiden Hormonen handelt es sich um relativ niedermolekulare, hitzebeständige Polypeptide vom Molekulargewicht 600-700. Sie werden durch Trypsin und Peptidasen zerstört, während Pepsin keine Wirkung auf sie hat. Du Vigneaud et al. und Tuppy (1,2,3) haben in jüngster Zeit die chemische Struktur dieser Hormone ermittelt, was als bald zur synthetischen Herstellung von Oxytocin und Vasopressin führte. Bei beiden Hormonen handelt es sich um Octapeptide, wobei jeweils 5 Aminosäurereste einen Ring bilden und der Rest in Form einer Kette am Cystinrest angegliedert ist. Wie aus den untenstehenden Schemata zu ersehen ist, unterscheiden sich die beiden HHL-Hormone dadurch, daß beim Vasopressin Isoleucin durch Phenylalanin und Leucin durch Arginin ersetzt wird.



OXYTOCIN



VASOPRESSIN

1. Vasopressin-Adiuretin

Es zeigt eine blutdrucksteigernde Wirkung, die länger anhält als die von Adrenalin. Es handelt sich dabei um eine allgemeine Vasoconstriktion im Bereich der Arteriolen und auch der Coronararterien. Durch die direkte Einwirkung des Hormons auf die tubuläre Rückresorption von H_2O in den Nieren schützt es den Organismus vor starken Wasserverlusten. Fällt das Hormon völlig aus, so bleibt der passive Anteil der Rückresorption noch vollkommen intakt und von den 170 l die Glomerulusfiltrat beim Menschen diffundieren 150 l zurück. Die restlichen 10-20 l können aber nicht mehr aktiv resorbiert werden und werden als Urin von niedrigem spezifischen Gewicht ausgeschieden (Diabetes insipidus). Außerdem hat das Hormon eine saluretische Wirkungskomponente, indem es im distalen Tubulusabschnitt fördernd auf die Na-Ionen-Abscheidung und damit sekundär auch auf die Chlor-Ionen einwirkt. Durch diesen letzteren Effekt wäre das Vasopressin-Adiuretin ein direkter Gegenspieler des Aldosterons, dessen Angriffspunkt man ebenfalls im distalen Tubulus vermutet.

2. Oxytocin

Seine Wirkung (4, 5, 6, 7) erstreckt sich vor allem auf den Uterus und darüber hinaus auf die glatte Muskulatur von Harnblase, Ureter, Dickdarm, Dünndarm und Gallenblase. Auf die Ausführungsgänge der Milchdrüse wirkt das Hormon konstriktorisch, auch wenn der Uterus nicht schwanger ist. Die kontraktionserregende Wirkung am Uterus wird durch Follikelhormon verstärkt, durch Progesteron gehemmt. Neben dieser Hemmung durch vermehrte Ausschüttung von Corpus luteum Hormon während der Schwangerschaft nimmt man noch einen anderen Mechanismus der Inaktivierung von Oxytocin an. So hat Werle (4, 5, 6, 7) nachgewiesen, daß es eine Oxytocinase gibt, die durch ihr vermehrtes Auftreten im Blutplasma während der Schwangerschaft zu einer erheblich rascheren Zerstörung des Hormons führt als dies unter normalen Verhältnissen, d. h. bei Nichtschwangeren, der Fall ist.

Auch der Abbau des Vasopressins erfolgt offenbar durch ein Ferment des Blutplasmas, das sich der Oxytocinase sehr ähnlich verhält. Diese Beziehungen gefunden zu haben, ist ebenfalls das Verdienst von Werle (4, 5, 6, 7) und Mitarbeitern.

C. DER HYPOPHYSENHINTERLAPPEN UND SEINE BEZIEHUNG ZUM ZWISCHENHIRN

Die engen Beziehungen zwischen HHL und dem Zwischenhirn kommen in dem übergeordneten Begriff des "hypothalamisch-neurohypophysären Systems" zum Ausdruck. Von Ramon y Cajal (9) wurden erstmals Nervenfasernzüge beschrieben, die vom Hypothalamus zur Neurohypophyse ziehen. Heute weiß man (10, 11), daß der Ursprungsort dieser Fasern im Nucleus supraopticus über dem Chiasma opticum und im Nucleus paraventricularis in der Nachbarschaft des 3. Ventrikels zu suchen ist und un-

terteilt den durch den Hypophysenstiel ziehenden Faserzug in den wesentlich mächtigeren Tractus supraoptico-hypophyseus, der seine Fasern im wesentlichen von den genannten Kernen bezieht und den kleineren mehr dorsal gelegenen Tractus tuberohypophyseus, über dessen Ursprungkerne noch Unklarheit besteht (12, 13, 14).

Die bis vor kurzem vorherrschende Hypothese, daß diese Nervenfasernzüge allein der rein nervalen Erregungsübermittlung dienen, wurden durch die sehr subtilen Untersuchungen von Bargman und Mitarbeitern neuerdings in Frage gestellt (15, 16). Beide Hormone der Neurohypophyse konnten in den supraoptischen und paraventriculären Kernen, sowie im Tractus supraoptico-hypophyseus (Tr. sup.hyp.) nachgewiesen werden (17, 18). Das Hormon oder seine Trägersubstanz läßt sich in den Zellen durch die Gomorische Färbung (blau-schwarz) gut darstellen, jedoch ist diese Farbreaktion nicht ganz spezifisch (15, 16). Die Reaktion fällt nicht nur im Gebiet des Hinterlappens, sondern auch in den obengenannten Kernen und im Tr. sup.hyp. positiv aus. Mikroskopisch sieht man tief blau-schwarz angefärbte Granula. Die chemische Untersuchung ergab, daß sich dieses sog. "Neurosekret" durch organische Lösungsmittel von den wasserlöslichen Hormonen trennen ließ, eine völlige Identität von HHL-Hormon und Neurosekret war somit ausgeschlossen (19). Durch Durstversuche an Hunden mit nachfolgender Durchtrennung des Hypophysenstiels konnte jedoch die Vorstellung erhärtet werden, daß es sich bei dem Neurosekret um eine Art von Trägersubstanz handelt, die von den Ganglienzellen abgeschieden wird und zusammen mit den eigentlichen Hormonen entlang des Tractes zum HHL gelangt (20). Durch ihre experimentellen Erfahrungen gestützt, postulieren die Verfechter der Theorie der sog. "Neurokrinie", daß die Produktion der beiden HHL-Hormone ausschließlich im Nucleus supraopticus und paraventricularis stattfindet und daß infolgedessen die Bezeichnung "HHL-Hormone" zu unrecht besteht. Statt dessen schlagen sie die Umbenennung in "Hypothalamus-Hormone" vor (21) und ebenso soll die Bezeichnung der beiden Hypothalamuskern e als "endokrine Zwischenhirndrüse" dem jüngsten Stand der Forschung Rechnung tragen (22). So hätte der HHL lediglich die Funktion eines Ausscheidungs- bzw. Stapelorgans. Im Tr. sup.hyp. hat man aber neben den neurosekretorischen Bahnen zusätzlich noch Gomori-negative, marklose Fasern entdeckt. Der Tr. sub.hyp. ist überhaupt frei von Neurosekret (23). Man vermutet, daß über diese rein nervalen marklosen Fasern Erregungen zur Ausschüttung von Hormonen dem HHL zugeführt werden.

Experimente an Katzen (24) und Affen (25), bei denen der Tr. sup.hyp. beiderseits unterbrochen wurde, während man die Hypophyse unversehrt beließ, zeigen in ihren Auswirkungen, daß auf sie sowohl die ältere Theorie der rein nervalen Leitung als auch die moderne Auffassung von der Neurokrinie anwendbar sind. Bei der Durchtrennung des Tractes trat ein temporärer Diabetes insipidus auf und zwar wurde die Polyurie umso schwächer, je weiter distal man den Hypophysenstiel durchtrennte. Vielleicht erklären diese Beobachtungen an Affen die oft minimalen Ausfälle, die man nach Hypophysenstieldurchtrennung beim Menschen (26) beobachtet. Betreffen diese Veränderungen lediglich die Adiuretinsekretion, so

waren Erscheinungen, die auf einen Ausfall des Oxytocins schließen ließen, noch viel unregelmäßiger und schwieriger zu beobachten.

Die Steuerung des HHL-Zwischenhirnsystems erfolgt nach unseren heutigen Kenntnissen auf vorwiegend humoralem Wege. So vermutet man im Hypothalamus Osmorezeptoren (bläschenförmige Gebilde im Nucleus supraopticus), die sehr empfindlich auf feinste Schwankungen im osmotischen Druck des Blutes reagieren. Nimmt dieser zu, so hat dies eine vermehrte Ausschüttung von Vasopressin zur Folge. Außerdem wirken auf die Hypothalamuskern auch Informationen aus höheren cerebralen Zentren und ganz aus der Peripherie ein (27,28). Auf der anderen Seite nimmt man für die Regulation des Gegenspielers im Mineralhaushalt, des Aldosterons, Volumrezeptoren an, über deren genauen Ort im menschlichen Organismus jedoch Unklarheit herrscht.

D. DIE WECHSELBEZIEHUNG VON HYPOPHYSENHINTERLAPPEN- ZWISCHENHIRNSYSTEM UND NEBENNIERENRINDE

Sowohl die Mineralocorticoide, wie auch das Vasopressin-Adiuretin, haben ihren Angriffspunkt unmittelbar an den Nierentubuli. Die Nebennierenrinden (NNR)-Hormone, vorallem das Aldosteron, bewirken die Rückresorption von NaCl, das Adiuretin dagegen bedingt eine gesteigerte Ausscheidung von NaCl bei gleichzeitiger Wasserretention. Ob für die NaCl-Ausscheidung das neu entdeckte Na-Diuretische Hormon allein verantwortlich ist, dem Adiuretin also nur ein mimetischer oder gar kein Effekt auf die Natriumdiurese zukäme, ist noch nicht ganz geklärt. Wir wollen jedenfalls bei unseren Betrachtungen von der Vorstellung einer gewissen Gegenspielerfunktion beider Systeme, des HHL-Zwischenhirns einerseits und der NNR andererseits, ausgehen. Daß diese Konzeption richtig ist, falls man nicht von einzelnen Hormonen, sondern von der Gesamtheit der Systeme ausgeht, zeigt eine Reihe von Experimenten. So reagieren Hündinnen, denen man die NNR entfernt hatte, wesentlich empfindlicher auf Vasopressin-Adiuretin als gesunde Vergleichstiere (29, 30). Bei Ratten sah man nach Verabreichung größerer Pitressindosen (100-400 mE) einen Ascorbinsäureschwund der Rinde, der die erhöhte Aktivität dieses Organs unter Berücksichtigung der Stresswirkung der Injektion beweist (31). Eine Dauergabe von DOC an Hunde führt zu einem Krankheitsbild, das durch seine Polyurie und Polydipsie sehr an einen Diabetes insipidus erinnert (32, 33, 34). Der Wegfall beider Systeme führt zu wesentlich geringeren Ausfallserscheinungen: bei Katzen mit Diabetes insipidus ging nach Entfernung der Nebenniere (NN) der Flüssigkeitswechsel stark zurück (35). Bei Katzen (36) und Ratten (37, 38) wurde im Blut und im Urin nach Entfernung der NN vermehrt eine antidiuretisch wirksame Substanz ähnlich dem Adiuretin nachgewiesen (39) und im HHL war 80 Std. danach eine deutliche Verringerung des Neurosekrets nachweisbar (40). Es ist allerdings umstritten, ob diese antidiuretische Substanz auch wirklich aus dem HHL-Zwischenhirnsystem

stammt. So war die Substanz nach Hypophysektomie im Blut nur verringert, aber in geringer Konzentration immer noch nachweisbar (24). Wurde zusätzlich noch die NN entfernt, so zeigte sich erstaunlicherweise ein Wiederanstieg der antidiuretischen Aktivität (24).

Auch das Cortison vermag bei Hunden und Ratten eine Polyurie auszulösen (41), die aber auf einem anderen Wirkungsmechanismus wie bei DOC beruht. So erhöht Cortison im Gegensatz zu DOC die Pitressinwirkung bei Ratten. Man vermutet beim Cortison nicht nur einen Angriffspunkt am Endorgan, sondern es scheint auch gleichzeitig in ganz ähnlicher Weise wie am HVL einen hemmenden Einfluß auf die Neurohypophyse, insbesondere auf die Sekretion des Adiuretins zu haben. Injizierte man Ratten 2 %ige NaCl-Lösung, so zeigte die Zona glomerulosa, Bildungsstätte der Mineralocorticoide, eine deutliche Verschmälerung und einen Kernvolumenrückgang von 6%, die Zona fasciculata zeigte eine Verbreiterung und eine Zunahme des Kernvolumens um 27% (42).

Schließlich wollen wir noch auf die engen Beziehungen des HHL-Zwischenhirnsystems zum Parasympathicus hinweisen. Die Injektion von 2-4 g Acetylcholin in die supraoptischen Kerne von Hunden bewirkt unmittelbar die Ausschüttung von Adiuretin (43), d. h. also, die Synapse der Nuclei supraoptici müssen dem cholinergischen System angehören. Dies beweist auch die bis zu mehreren Wochen andauernde Polyurie, die die intranucleäre Injektion des Cholinesterasehemmers Diisofluorophosphat hervorruft. Aber wohl am eindeutigsten wird der enge Zusammenhang mit dem Parasympathicus durch die elektrischen Reizversuche am zentralen Vagusstumpf demonstriert. Man beobachtete dabei ganz in Parallele zur Reizung des sympathischen Splanchnicus, wobei vermehrt NNM-Hormone ausgeschüttet werden, eine erhöhte Abgabe von HHL-Hormonen (44, 45, 46).

E. ÜBER DIE INAKTIVIERUNG DES VASOPRESSINS IM ORGANISMUS

Die Studien von Heller und Urban (47), die sich mit dem Abbau des Vasopressins im Körper beschäftigen, stützen sich in der Hauptsache auf die Beobachtung der antidiuretischen Aktivität. Sie wiesen nach, daß das Hormon vom Blut und von verschiedenen Geweben durch reversible Adsorption inaktiviert wird. Die adsorbierende Fähigkeit verschiedener Gewebe erwies sich dabei außerordentlich different. So steht Lebergewebe an der Spitze aller untersuchten Gewebearten einschließlich des Blutes, dessen adsorbierende Fähigkeit von der Leber um das 58-fache übertroffen wird. Nach der Leber folgt die Niere, dann Gehirn und Muskel und zuletzt das Blut. Die adsorbierende Substanz geht in die zellfreien Extrakte über und ist an Tierkohle adsorbierbar. Das adsorbierende Prinzip ist thermolabil, beim Erhitzen verliert es seine adsorbierende Fähigkeit und das aktive Hormon wird wieder frei.

Neben der bloßen Adsorption nimmt man jedoch noch einen Abbaumechanismus mittels eines Fermentes an, das Vasopressin irreversibel in eine biologisch unwirksame Form überführt. Die Beobachtung, daß nach längerem Stehenlassen von Blut- und Leberextrakten, denen Vasopressin zugesetzt worden war, die durch Kochen reaktivierbare Hormonmenge kaum mehr meßbar war, spricht sehr für die Annahme eines fermentaktiven Abbaues von Vasopressin. Auch dieses Ferment erweist sich hitzelabil und wird schon nach 20-minütigem Erhitzen auf 65°C zerstört. Über den Angriffspunkt dieser Vasopressinase am Vasopressin, wie über die vermutlich entstehenden Spaltprodukte, besteht bislang keine Klarheit.

F. AUS DER PATHOLOGIE DES HYPOPHYSENHINTERLAPPEN - Z WISCHENHIRNSYSTEMS

Wir wollen uns in diesem Abschnitt nur mit dem wichtigsten Krankheitsbild des hypothalamisch-neurohypophysären Systems, dem Diabetes insipidus, befassen. Bekanntlich unterscheidet man heute zwischen einem Diabetes insipidus neurohormonalis und einem Diabetes insipidus renalis (48). Bei der ersten Form ist die Produktion von Adiuretin im Hypothalamus bzw. dessen Ausschüttung über den HHL eingestellt. Diese Krankheit kann sowohl hereditär als auch organisch bedingt sein, wobei die letztgenannte Ursache überwiegt. So kann ein Diabetes insipidus bei allen grob zerstörenden oder verdrängenden Prozessen im diencephal-hypophysären Bereich, wie etwa bei Schädeltraumen, Tumoren, bei Lues, Tuberkulose und akuten Infekten, bei Hydrocephalus und Encephalitis und schließlich auch bei der Hand-Schüller-Christian'schen Krankheit auftreten. Beim organisch bedingten Diabetes insipidus sind meist Hirndrucksymptome oder zusätzlich endokrine Störungen nachweisbar.

Beim Diabetes insipidus renalis liegt die primäre Ursache an einer Dysfunktion der Niere. Die Tubuli, insbesondere die Henle'sche Schleife, sprechen auf Adiuretin offensichtlich nicht mehr an, während ansonsten die Niere völlig gesund ist. Man spricht in diesem Falle von einer Pseudoendokrinopathie, da das endokrine System völlig intakt gefunden wird. Im allgemeinen handelt es sich bei dieser Krankheitsform um ein erbliches Leiden mit dem Vererbungsmodus der Hämophilie.

Für die Differentialdiagnose zwischen neurohormonalem und renalem Diabetes insipidus ist der Pitressintest von ausschlaggebender Bedeutung. Beim neurohormonalen Diabetes führt die parenterale Zufuhr von Pitressin zum sofortigen Sistieren der Harnflut und einem signifikanten Anstieg des spezifischen Harngewichts. Der neurorenale Diabetes reagiert dagegen auf Pitressin kaum oder überhaupt nicht (49).

Ein Rätsel blieben bisher diejenigen Fälle, bei denen es trotz nachgewiesener völliger Zerstörung der Nuclei supraoptici und des Infundibulums unter genauester klinischer Kontrolle nie zu Störungen im Wasserhaushalt gekommen ist. Diese Be-

obachtungen erscheinen geeignet, die Theorie von der Neurokrinie erheblich zu erschüttern, sollten noch weitere Beobachtungen dieser Art auch von anderen Seiten gemacht werden.

G. PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE DES ABBAUS VON ADIURETIN IM ORGANISMUS

Die Arbeiten von Werle, Werle und Hedayati (50, 51) geben einen guten Einblick in die Abbaugeschwindigkeit des Vasopressin-Adiuretinsin Blutseren von Gesunden, Schwangeren und von Wöchnerinnen. Dabei zeigt es sich, daß das Serum gesunder Menschen innerhalb von 2 Stunden bei Körpertemperatur von einer zugesetzten Einheit Vasopressin (1 IE) 70-80% abzubauen imstande ist. Ferner stellten die genannten Autoren fest, daß die Abbaufähigkeit für Vasopressin im Serum Schwangerer gesteigert ist und in den letzten beiden Schwangerschaftsmonaten sehr beachtliche Werte erreicht. So kann 1 ml Serum von Schwangeren im 9. und 10. Monat innerhalb einer Stunde mindestens 6 IE Vasopressin abbauen. Diese erhöhte Vasopressinaseaktivität bleibt auch post partum noch einige Tage erhalten, um spätestens bis zum 14. Tag p.p wieder Normalwerte zu erreichen. Im Nabelschnurblut wurde keine gesteigerte Abbaufähigkeit gegenüber Vasopressin gefunden.

Über den Abbau des Vasopressins unter pathologischen Bedingungen ist noch wenig bekannt. Küstner (52) stellte schon 1933 fest, daß im Gegensatz zum Serum gesunder Schwangerer, Gebärender und Wöchnerinnen bei 9 von 16 untersuchten Fällen von Toxämie und bei allen 3 Eklampsiefällen der das HHL-Hormon inaktivierende Faktor im Blut nicht nachweisbar war (53). Andere Vermutungen gehen dahin, daß die Eklampsie in der Hauptsache auf eine Hypersekretion der Hypophyse zurückzuführen sei, insbesondere auch die Oligurie schwangerer Frauen mit Toxämie. Andere Untersucher (Klotz, Saint-Saens und Bonnefoy) haben bei Fällen von neuro-psychogener und neuroendokriner Fettsucht eine starke antidiuretische Aktivität des Serums gefunden, die sie gleichfalls auf eine Hypersekretion von Adiuretin zurückführen, die ihrerseits wieder ihre Ursache in einer funktionellen Störung im Hypothalamus haben soll.

H. EIGENE VERSUCHE ZUR INAKTIVIERUNG VON VASOPRESSIN

Es war die Aufgabe gestellt, das Blutserum von Menschen beiderlei Geschlechts, die unter den verschiedensten Krankheiten litten, auf seine Abbaufähigkeit für Vasopressin zu untersuchen. Von den Krankheiten betraf keine das diencephalhypophysäre System in primärer Weise.

Methodik

Da sich Ratten am besten für unsere Versuche eigneten (Simon, Werle) - sie sprechen am besten auf Vasopressin an - benutzten wir diese Tiere fast ausnahmslos für unsere Versuche. Als Maß für die Vasopressinaktivität dienten uns die arteriellen Blutdruckwerte vor und nach Injektion der Ansätze. Zur Eichung der Versuchstiere spritzten wir den Ratten zuvor 0,02 IE Vasopressin und beobachteten dabei eine Druckzunahme um 30-40 mm Hg von etwa 20 Minuten Dauer und weniger. Das durchschnittliche Gewicht der Ratten beiderlei Geschlechts lag bei etwa 270 g. Die Narkose wurde mit Urethan 0,6 g/100 g Körpergewicht durchgeführt, das wir subcutan in die Bauchhaut injizierten. Eine genügende Narkosetiefe trat nach 1-2 Stunden ein und hielt mehrere Stunden vor. Es wurden so dann die A. carotis und V. femoralis, wenn Schwierigkeiten bei der Freilegung auftauchten, die V. jugularis freigelegt. In beide Gefäße wurden Mikrokanülen eingeführt. Die Kanüle in der V. femoralis diente der Einspritzung der Ansätze, die der A. carotis wurde zur Messung des arteriellen Blutdruckes an das Ludwig'sche Quecksilbermanometer angeschlossen. Um einer intravasalen Blutgerinnung vorzubeugen, gaben wir den Tieren während der Dauer des Versuches etwa alle 30 Minuten 0,2 ml eines Heparinpräparates i. v. Bei unruhiger Atmung wurde Lobelin und Coramin in einer stark verdünnten Lösung gegeben. Zu Versuchsbeginn lag der durchschnittliche Blutdruckwert bei 40 mm Hg. Die Blutdruckschwankungen wurden auf einem Kymographion registriert, der an das Ludwig'sche Manometer angeschlossen war.

Ansätze:

1. Zuerst wurde physiologische NaCl-Lösung zur Kontrolle gespritzt.
2. Eine Verdünnung menschlichen Serums im Verhältnis 1:10 mit physiologischer NaCl-Lösung, ebenfalls zur Kontrolle.
3. 1 IE Vasopressin (1 ml = 5 IE), also 0,2 ml dieser Lösung (Tonephin Bayer) verdünnt mit 9,8 ml physiologischer NaCl-Lösung. Unter Internationaler-Einheit versteht man die Wirkung von 0,5 mg eines standardisierten Trockenpräparates aus HHL-Extrakt.
4. 1 ml Serum und 1 IE Vasopressin verdünnt mit 8,8 ml physiologischer NaCl-Lösung.

Die Einspritzungen erfolgten in obenstehender Reihenfolge sofort und im Abstand von 30-120 Minuten. Bei der Wiederholung der Versuchsreihe an ein und demselben Tier war eine Erholungspause von 1/2-1 Stunde erforderlich. In dieser Zeit gaben wir zentrale Analeptica (cardiazol, Lobelin, Coramin).

Die von unseren Patienten gewonnenen Blutsera wurden sofort zentrifugiert und bearbeitet bzw. maximal für 2 Tage im Kühlschrank aufbewahrt.

Da nach dem derzeitigen Stand der Forschung Vasopression und Oxytocin identisch sind, wäre die Bestimmung der Vasopressinaseaktivität auch anhand von Antidiuresemessungen möglich. Solche Messungen wurden bei gesunden Schwangeren von H. Vorherr und V. Friedberg (54) durchgeführt.

I. ERGEBNISSE

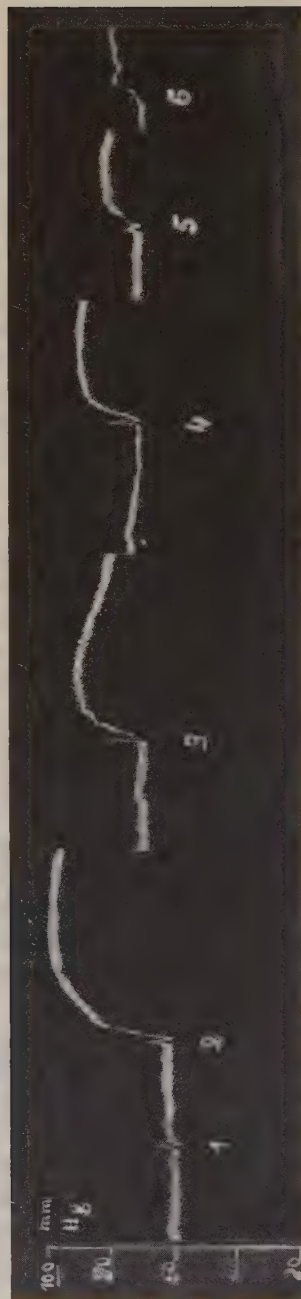
Wir untersuchten Blutsera von 20 Fällen, von Ösophagus-Carcinom in verschiedenen Altersstufen, von 3 Patienten mit Lebercirrhose, davon einem mit einer Cirrhose cardiaque, ferner einen Patienten mit Gallengangs-Carcinom, sowie eine ganze Reihe von Fällen mit Hyperemesis gravidarum in den verschiedensten Schwangerschaftsmonaten, sowie ein Fall vom missed abortion, ein Fall von Abortus imminens und ein Herpes gestationis. Dazu kommen noch einige Magen-Carcinome und Tuberkulosen.

In allen diesen Fällen konnten wir nachweisen (siehe Kurven), daß die Abbaufähigkeit des Blutserums für Vasopressin unter der Einwirkung verschiedenster Erkrankungen weder wesentlich ab noch zunimmt. Unsere Befunde entsprechen, was die pathologischen Schwangerschaftsfälle betrifft im wesentlichen den Werten, die von Werle und Hedayati bei gesunden Schwangeren gefunden wurden. Die Befunde, die wir bei den übrigen Erkrankungen erhielten, entsprachen etwa den von den oben genannten Untersuchern genannten Werten, die sie für nichtschwangere, gesunde Menschen angeführt haben. Orientierende Versuche, die an Kranken mit cardialen und echten Lebercirrhosen durchgeführt worden sind, haben ergeben, daß trotz wesentliche Verschiebung im Bluteiweißbild und nicht unbeträchtlicher Verminderung der Plasmaeiweißkonzentration der Vasopressinase-Spiegel praktisch unverändert blieb.

Diese Ergebnisse lassen uns zu dem Schluß kommen, daß die Vasopressinaseaktivität des Blutes nicht von organischen Veränderungen innerhalb des Körpers abhängig ist, es sei denn, daß die pathologischen Veränderungen zu einer allgemeinen Cachexie und damit zu einem weitgehenden Darniederlegen der Vorgänge der Eiweißsynthese im allgemeinen und der Fermentproteine im besonderen geführt haben.

Die in der Schwangerschaft im Blut vermehrt auftretende Vasopressinase dürfte nach allem, was wir wissen, in der Placenta synthetisiert und an das mütterliche Blut abgegeben werden; in das kindliche Blut vermag das Ferment nicht überzutreten. Man kann also folgern, daß die von uns erfaßten Krankheiten, bei denen die Schwangeren sich nicht in einem akut bedrohlichen Zustand befanden, die synthetische Funktion der Placenta in Bezug auf die Bildung und Abgabe der Vasopressinase nicht merklich beeinträchtigt haben. Das gilt auch für die Bildung des Fermentes bei den nichtschwangeren Kranken, bei denen das Ferment in der Leber gebildet und an das Blut abgegeben wird.

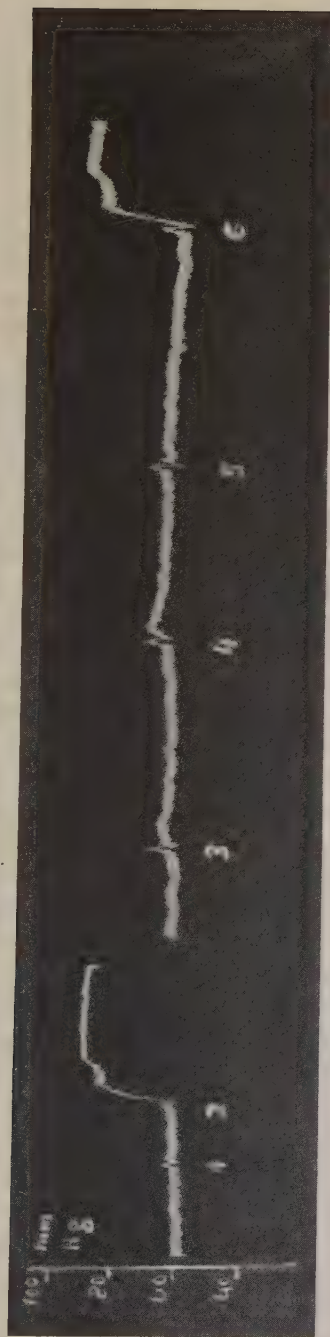
Abbau des Vasopressin im Serum von einem 48 jährigen Patienten mit Lebercirrhose.



Ratte 280 g. Urethan - Narkose; Ludwig'sches Quecksilbermanometer (Carotis - Druck).

i. v. Injektionen des Ansatzes (1 ml Serum + 1 IE Vasopressin) bei:

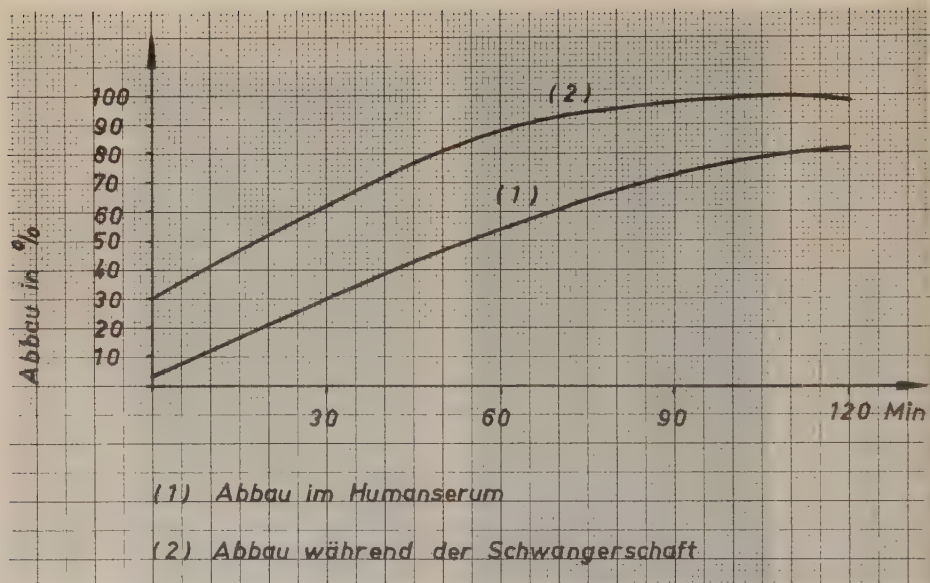
- 1.) 0,2 ml physiologische Kochsalzlösung.
- 2.) 0,02 IE Vasopressin.
- 3.) 0,2 ml Ansatz bei 1/4 Std. Inkubation.
- 4.) 0,2 ml Ansatz nach 30 Min. Inkubation.
- 5.) 0,2 ml Ansatz nach 60 Min. Inkubation.
- 6.) 0,2 ml Ansatz nach 120 Min. Inkubation.



Ratte 262 g. Versuchsverordnung wie bei Abbildung 1

i. v. Injektion bei:

- 1.) 0,2 ml physiologische NaCl - Lösung
- 2.) 0,02 IE Vasopressin.
- 3.) 0,2 ml Ansatz: 1 ml Serum + 4 IE Vasopressin nach 60 Min. Inkubation.
- 4.) 0,2 ml Ansatz: 1 ml Serum + 6 IE Vasopressin nach 60 Min. Inkubation.
- 5.) 0,2 ml Ansatz, wie bei 3, jedoch nach 30 Min. Inkubation.
- 6.) Wie bei 2.



Der "Vasopressinase-Test" im Blutplasma oder Serum von Schwangeren bildet hinsichtlich der Frühdiagnose "Schwangerschaft" gegenüber anderen keine Vorteile. Störungen der Schwangerschaft anhand dieses Testes frühzeitig oder überhaupt zu diagnostizieren, erscheint unmöglich; doch ist die Zahl der Messungen viel zu gering, um schon ein abschließendes Urteil zu ermöglichen. Wahrscheinlich ist bei abgestorbener Frucht der Vasopressinase-Spiegel des Blutes gegenüber den Werten bei gleichaltrigen, normalen Schwangerschaften ebenso stark vermindert, wie dies von Werle und Semm für den Oxytocinase-Spiegel festgestellt worden ist. Dazu müßten weitere Versuche durchgeführt werden. Gleichzeitig würden derartige Versuche einen Beitrag zur Frage der Identität beider Enzyme, also der Oxytocinase und der Vasopressinase, im schwangeren Blut liefern.

Es wäre denkbar, daß es eine Gestose gibt, bei der eine Störung vorliegt, die sich auf die Bildung der Fermente in der Placenta, insbesondere auf die Bildung von Oxytocinase und Vasopressinase, bezieht.

ZUSAMMENFASSUNG

An einem gemischten Patientengut wurden Untersuchungen vorgenommen, die den Zweck hatten, die Abbaufähigkeit für Vasopressin in deren Blutserum zu bestimmen und zu einem Vergleich mit den unter physiologischen Bedingungen gefundenen Werten heranzuziehen. Der Vasopressinabbau wurde am Carotis-Blutdruck der Ratte bestimmt. Es wurde jeweils die in den Versuchsansätzen nach festgelegter Inkubationsdauer noch vorhandene Vasopressinmenge gemessen. Wir fanden bei unseren Untersuchungen, daß die Vasopressinaseaktivität bei den pathologischen Schwangerschaften etwa der von gesunden Schwangeren entsprach und ebenso erreichten die übrigen Patientenserum Abbauwerte, die im Durchschnitt völlig der Norm entsprechen. Organische Veränderungen im Körper haben keinen Einfluß auf die Abbaufähigkeit menschlichen Blutserums gegenüber Vasopressin. Für die Erkennung von Störungen der Schwangerschaft ist die Bestimmung der Vasopressinaseaktivität des Schwangerenserums ohne Bedeutung.

L I T E R A T U R

1. Du Vigneaud, V., Reßler, C., Swan, J.M., Roberts, C.W., Katsoyannis, P.G. and Gordon, S.: J. Amer. Chem. Soc. 75 4879, (1953).
2. Du Vigneau, V., Reßler, C. and Tripett, S.: J. Biol. Chem. (Baltimore) 205, 949, (1953).
3. Tuppy, H.: Biochim. biophys. Acta (N. Y.) 11, 449, (1953).
4. Werle, E., Hevelke, A. und Buthmann, K.: Biochem. Z. 309, 270, (1941).
5. Werle, E. und Effkemann, G.: Arch. Gynäk. 171, 286, (1941).
6. Werle, E. und Semm, K.: Arch. Gynäk. 187, 106, (1955).
7. Semm, K.: Habilitationsschrift, Med. Fakultät d. Univ. München, 1958.
8. Werle, E., Semm, E. und Enzenbach, R.: Arch. Gynäk. 177, 211, (1950).
9. Roman y Cajal: Ann. Soc. exper. Hist. Nat. 2 a séries + 3, 1, (1894).
10. Greving, R.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 89, 179, (1926).
11. Pines, J. L.: Z. Ges. Neurol. Psychiat. 100, 123, (1925).
12. Gagel, O.: Vegetatives System in Handb. inn. Med. (Berlin) IV. Auflg. V/1, 453, (1953).
13. Moore, C.R. and McGee, L.C.: Amer. J. Physiol. 87, 436, (1928).
14. Rasmussen, A. T.: Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 20, 245, (1940).
15. Bargman, W.: Z. f. Zellforschg. 34, 610, (1949).
16. Bargman, W.: Klin. Wochschr. (1949), 617.
17. Hild, W. und Zetler, G.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 167, 205, (1952).
18. Hild, W. und Zetler, G.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 213, 139, (1951).
19. Zetler, G.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 218, 115, (1953).

20. Zetler, G. : Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 216, 193, (1952).
21. Bargmann, W. : Med. Wochschr. (1951), 466.
22. Scharrer, E. : Z. Zellforschg. 37, 196, (1962).
23. Bargmann, W. : Geburtsh. u. Frauenheilk. 13, 193, (1953).
24. Fisher, C., Ingram, W.R. and Ranson, S.W. :
Diabetes insipidus, Edward Bras. Inc., Michigan, (1938).
25. Magoun, H.W., Fisher, C. and Ranson, S.W. :
Endocrinology 25, 161, (1939).
26. Dandy, W.E. : J. A. M. A. (1940), 312.
27. Verney, E.B. : Lancet 2, 739 u. 781, (1946); Brit. med. J. 2, 119, (1948).
28. Mirsky, I.P. Stein, M. and Paulish, G. :
Endocrinology 54, 491, (1954).
29. Birnie, I.H., Eversole, W.I., Gaunt, R. and Boss, W.R. :
Endocrinology 47, 1, (1950).
30. Li Rall, McLean, Lipsett, Ray and Pearson:
J. clin. Endocrinol. et Met. 15, 1228, (1955).
31. Nagareda, C.S. and Gaunt, R. :
Zit. nach Gaunt: Rec. Prog. Horm. Res. 6, 247, (1951).
32. Moehlig, R.C. and Jaffe, L. : J. Lab. clin. Med. 27, 1009, (1942).
33. Kuschinski, G. : Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 170, 510, (1933).
34. Winter, C.A. and Ingram, W.R. :
Amer. J. Physiol. 139, 710, (1942).
35. Winter, C.A., Ingram, W.R. and Gross, E.G. :
Amer. J. Physiol. 127, 64, (1939).
36. Martin, S.J., Herrlich, H.C. and Fazekes, J.F. :
Amer. J. Physiol. 127, 51, (1939).
37. Birnie, J.H., Eversole, W.J. and Gaunt, R. :
Proc. Soc. exper. Biol. et Med. 70, 83, (1949).

38. Hoffmann-Credner, D.: Arch. internat. Pharmacodynamie 91, 241, (1952).
39. Lloyd: Rec. Prog. Horm. Res. 5, 302, (1950).
40. Eichner: Z. Zellforsch. 37, 406, (1952); 38, 488, (1953).
41. Winter, C. A.: Ciba Found. 4, 499, (1952).
42. Eichner: Z. Zellforsch. 37, 406, (1952); 38, 488, (1953).
43. Pickford, M.: J. Physiol. 106, 264, (1947).
44. Duke, H. N., Pickford, M. and Watt, I. A.: J. Physiol. 11, 81, (1950).
45. Chang, Chia, K. Fr., Hsu, C. H. and Lim, R. K. S.: J. Physiol. 90, 87, (1937).
46. Chang, Lim, R. K. S., Lü, Wang and Wund: Chines. J. Physiol. 13, 269, (1938).
47. Heller, H. and Urban, F. F.: J. Physiol. 85, 502, (1935); 89, 81, (1937).
48. Franconi: Kinderheilk. (1958), 129.
49. Williams: Pituitary in: Textbook of Endocrinology Saunders, Philadelphia u. London (1950), S. 71.
50. Werle, E. und Kalvelage, A.: Biochem. 308, 405, (1941).
51. Werle, E. und Hedayati, E.: unveröffentlicht.
52. Küstner: Zbl. Gynäk. 57, 925, (1933).
53. Tohoku: J. exp. Med. 53, 189, (1950).
54. Vorherr, H. und Friedberg, V.: Klin. Wochschr. (1960), 447.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. E. Werle für die Überlassung des Themas, sowie für seine Hilfe bei der Ausarbeitung desselben meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Ich möchte es auch nicht versäumen Fräulein Dr. Vogel für ihre wertvollen Ratschläge und Anregungen bei der Bearbeitung des Stoffes zu danken.

LEBENS LAUF

Ich, Gholamreza Ahrabian, wurde am 13.7.1928 in Tabriz (Iran) als Sohn des Kaufmanns Asghar Ahrabian und dessen Ehefrau Mariam Ahrabian (geb. Kaschi) geboren.

Ich besuchte 6 Jahre die dortige Volksschule "Fiusat". Nach Verlassen der Volksschule trat ich in das Gymnasium "Scharaf" in Teheran ein, das ich nach 6 Jahren mit der Reifeprüfung im Jahre 1952 verließ.

Im Dezember 1952 kam ich nach Deutschland und belegte im Sommer 1953 das Semester für Medizin, das ich am 21.12.1959 mit dem Staatsexamen beendigte.

Seit dem 15.3.1960 bin ich Assistent an mehreren Krankenhäusern in Bayern.

